



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**FRANCISCO SANTOS MERCIER E OLIVEIRA**

***O ESTADO DA ARTE NO TRATAMENTO DA  
DOENÇA DE DUPUYTREN***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE ORTOPEDIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROF. DR. FERNANDO FONSECA**

**MAIO/2011**

## Índice

<b>Introdução</b>	2
<b>Objectivos</b>	4
<b>Desenvolvimento</b>	5
O panorama actual no tratamento da Doença de Dupuytren	5
As perspectivas futuras	8
<b>Conclusões</b>	12
<b>Referências</b>	13

## Introdução

A Doença de Dupuytren foi descrita pela primeira vez por Felix Platter em 1614, que relatou um caso em que atribuía a deformidade à contractura de um tendão flexor (Elliot, 1999). Em 1777, Henry Cline descobre que a doença está relacionada com a fáscia palmar; em 1822, Astley Cooper defende a fasciotomia percutânea como forma de tratamento; em 1831, finalmente, Guillaume Dupuytren faz uma descrição detalhada da doença e apresenta um caso cirúrgico, ficando com esta com o seu epónimo (Dupuytren, 1831).

A doença de Dupuytren é uma fibromatose benigna da fáscia digital e palmar da mão, cuja etiologia permanece controversa. Têm sido sugeridos factores envolvidos, como estados inflamatórios, traumatismos, neoplasias e factores genéticos. Haverá mais provas do envolvimento de factores genéticos (Chansky et al, 1999; Elliot & Ragoowansi, 2005; Hueston & Seyfer, 1991).

A idade, o sexo, a geografia e a etnia influenciam a prevalência da doença, que pode ir de 2 a 42% (Ling, 1963; Mikkelsen, 1990; Ross, 1999). É mais frequente nos homens do que nas mulheres e a incidência aumenta com a idade, sendo que em idades mais avançadas, a incidência torna-se sobreponível (Early, 1962). É uma doença muito comum na Escandinávia, Reino Unido, Austrália e América do Norte. É menos comum no sul da Europa e na América do Sul e muito raro na África e na China (Hueston, 1963; McFarlane, 2002).

A doença de Dupuytren está associada a diabetes (Chammas et al, 1995; Arkkila et al, 1997). Está relatado um maior risco em alcoólicos, fumadores, pessoas com dislipidémia e infectados com o HIV (An et al, 1988; Noble et al, 1992; Burge et al, 1997).

Os quarto e quinto raios são os mais afectados, mas os restantes também podem ser envolvidos. A doença no lado radial da mão é mais comum em diabéticos (Noble et al, 1984).

A gravidade da doença pode variar consideravelmente e o prognóstico para um tratamento

com sucesso e subsequente recorrência, depende da quantidade e gravidade da contractura. Doentes com diátese de Dupuytren terão, previsivelmente, mais cirurgias e maior perda de função da mão durante a sua vida. O grupo de diátese foi descrito originalmente por Hueston em 1963 e compreende indivíduos brancos com história familiar positiva, doença bilateral, lesões ectópicas (fibromatose plantar, por exemplo), género masculino e com idade inferior a 50 anos aquando do diagnóstico da doença (Hindocha et al, 2006).

Vários tipos de tratamento não-cirúrgico têm sido propostos, como a vitamina E, radioterapia e corticosteróides, mas nenhum se mostrou eficaz ou superior à cirurgia.

O tratamento de eleição em todo o mundo é o cirúrgico. Pode ser dividido em quatro grandes categorias: fasciotomia percutânea (Dupuytren, 1834) ou através de pequenas incisões (Luck, 1959); fasciectomia limitada ou parcial, com remoção apenas do tecido patológico (Hamlin, 1952); fasciectomia radical ou total (Skoog, 1948); dermofasciectomia (Hueston, 1984). Dentro destas grandes categorias, há ainda mais variações, havendo quem deixe as feridas palmares abertas para que cicatrizem secundariamente (McCash, 1964), incisões longitudinais encerradas com plastias em Z (McGregor, 1967) ou incisões em zig-zag encerradas primariamente (Brunner, 1967).

Muito recentemente, surgiu um novo tipo de tratamento que promete desafiar o predomínio da cirurgia – a fasciotomia enzimática fechada usando uma collagenase proveniente do *Clostridium histolyticum* e injectando-a na corda fibrosa. Depois de submetida a diversos estudos e ensaios clínicos, foi recentemente aprovada pela *Food and Drug Administration*.

## Objectivos

Avaliar a literatura recente sobre a Doença de Dupuytren, nomeadamente no que diz respeito à terapêutica, de modo a descrever o estado actual da arte e as perspectivas futuras.

Para isso, procedeu-se a uma pesquisa na PubMed usando combinações dos seguintes termos de pesquisa, conforme necessário: Dupuytren, *treatment*, *surgery*, *collagenase*, *disease*, *contracture*. A busca foi limitada aos estudos publicados entre 2001 e 2010 e indexados como meta-análises, ensaios randomizados controlados, ensaios clínicos ou estudos comparativos. Não foram considerados os estudos inacessíveis ou aqueles em língua não inglesa.

Os estudos relevantes foram analisados e foi-lhes atribuído um nível de evidência segundo a escala da *American Academy of Orthopaedic Surgeons – AAOS* (Quadro 1). Procurou-se seleccionar para este trabalho os estudos com nível de evidência I ou, na sua falta, nível de evidência II.

Quadro 1: Escala de graduação dos níveis de evidência da AAOS

Nível de evidência	Estudos terapêuticos
I	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ensaio randomizado de alta qualidade com diferenças estatisticamente significativas ou sem diferença estatisticamente significativa mas intervalos de confiança reduzidos.</li><li>• Revisão sistemática destes estudos</li></ul>
II	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ensaio randomizado controlado de menor qualidade (e.g. &lt;80% de <i>follow-up</i>, randomização imprópria)</li><li>• Estudo prospectivo comparativo</li><li>• Revisão sistemática destes estudos</li></ul>
III	<ul style="list-style-type: none"><li>• Estudo retrospectivo comparativo</li><li>• Estudo de controlo de caso</li><li>• Revisão sistemática destes estudos</li></ul>
IV	<ul style="list-style-type: none"><li>• Série</li></ul>
V	<ul style="list-style-type: none"><li>• Opinião de especialista</li></ul>

## Desenvolvimento

### **O panorama actual no tratamento da Doença de Dupuytren**

O tratamento cirúrgico tem sido o mais aceite e o mais divulgado (Elliot, 1999; Shaw et al, 2007). Dos diversos tratamentos não-cirúrgicos tentados ao longo dos anos – fisioterapia, corticosteróides, vitaminas A e E tópicas, injeções de interferão gama, entre outros – nenhum provou ser eficaz ou foi adoptado clinicamente (Hurst & Badalamente, 1999).

Os tratamentos cirúrgicos disponíveis incluem as fasciectomias abertas, fasciotomia fechada (Rowley et al, 1984) e a fasciotomia por agulha (Badois et al, 1993; Van Rijssen et al, 2006). Não existe uma solução cirúrgica perfeita para a doença, nem aquela a cura. O objectivo da cirurgia é libertar as contracturas articulares e melhorar a função da mão.

Nenhuma cirurgia provou ser completamente eficaz e as taxas de recorrência mantêm-se relativamente elevadas (Brandt, 2010).

Neste momento, a fasciectomia selectiva aberta é a cirurgia mais popular (Hueston, 1963; McGrouther, 2005). A vantagem desta cirurgia é que permite uma exposição excelente das cordas patológicas e das estruturas normais, como os rolos vâsculo-nervosos, permitindo a correcção das contracturas e a remoção da maior parte do tecido patológico. A fáscia não envolvida é deixada intacta, excepto o estritamente necessário para garantir uma boa exposição.

A fasciectomia radical aberta (McIndoe, 1958), que consiste na remoção do tecido patológico e de toda a fáscia normal, tem vindo a decrescer em popularidade nos últimos 50 anos. O racional é o de remover todo o tecido que possa ser origem de recorrência, mas a maior agressividade da cirurgia acarretava maior morbilidade e acabava por não reduzir significativamente as taxas de recorrência (McFarlane, 1990).

A dermofasciectomia, defendida por Hueston em 1984 e, mais recentemente, por McGrouther, consiste da remoção em bloco da fáscia patológica e da pele que a cobre,

usando-se um enxerto de pele para cobertura. Este enxerto proporciona um ambiente livre de doença que reduzirá as recorrências e, assim sendo, esta cirurgia é recomendada actualmente em doentes jovens com doença recalcitrante (Hueston, 1984; Hall et al, 1997; McGrouther, 2005).

Em doentes mais velhos e com pele inadequada devido a contracturas graves e de longa evolução, a técnica de palma aberta (McCash, 1964) pode ser usada. Consiste em associar incisões transversas que são deixadas abertas para cicatrização por segunda intenção e que cicatrizam em cerca de um mês. A vantagem desta técnica em relação à dermofasciectomy é que os doentes podem iniciar mobilização precoce, evitando rigidez articular.

As fasciotomias abertas e fechadas, em que as cordas são cortadas mas não removidas, são usadas há muitos anos e a versão aberta foi a cirurgia efectuada por Dupuytren. Hoje em dia, esta última técnica está reservada a doentes com más condições cirúrgicas ou nos casos em que se acredita que a fasciotomia, associada a manipulação, pode ter um bom resultado (Hurst, 2010).

A fasciotomia por agulha (Badois et al, 1993; Van Rijssen et al, 2006), uma técnica fechada, consiste em introduzir percutâneamente uma agulha para perfurar a corda patológica, ao mesmo tempo que se fazem manipulações para a romper. Há a possibilidade de lesões neurovasculares e uma taxa de recorrência que pode chegar a 58% (Foucher et al, 2003). Van Rijssen, em 2006, comparou esta técnica com a fasciectomy aberta selectiva, com melhores resultados para a última e concluiu que a fasciotomia por agulha não deve ser usada em contracturas severas.

O tratamento dos nódulos de Dupuytren mantém-se observacional. Muitos deles podem constituir casos de Dupuytren pós-traumático e acabam por desaparecer (Elliot & Ragoowansi, 2005). No entanto, quando há a necessidade de libertar um dedo em gatilho recoberto por um nódulo, este deve ser removido porque, caso contrário, poderá evoluir

rapidamente para uma corda. No caso dos nódulos altamente dolorosos, a cirurgia também pode ser considerada.

Em alguns casos, podem ser necessários procedimentos de resgate (Rayan, 2007), principalmente para contracturas em flexão da articulação interfalângica proximal superiores a 70° e para recidivas com abundante tecido cicatricial. A osteotomia de cunha dorsal da falange proximal é um método para evitar a amputação (Moberg, 1973); outra opção será a artrodese da articulação interfalângica proximal, combinada com ressecção de parte da falange proximal, para permitir extensão sem tensão no rolo vículo-nervoso. A amputação pela articulação interfalângica proximal pode ser necessária em casos de lesão neuro-vascular ou de alterações sensitivas no dedo.

No que respeita à evidência científica para este tipo de tratamentos, após a pesquisa efectuada, não foram encontrados estudos com nível de evidência I no que respeita ao tratamento cirúrgico da doença de Dupuytren. Existem, no entanto, vários estudos prospectivos comparativos, todos de nível de evidência II:

- Citron e Hearnden (2003) compararam prospectivamente os resultados de fasciotomias feitas através de uma incisão palmar transversa (14 doentes) versus o encerramento de incisão longitudinal com plastias em Z (13 doentes). Metade dos doentes (7 em 14) do primeiro grupo sofreram recidiva nos 2 primeiros anos, comparados com apenas 2 em 13 do segundo grupo, num *follow-up* de 2,2 anos; os resultados tiveram significância estatística.
- Skoff (2004) comparou prospectivamente a fasciectomia limitada em dois grupos. No primeiro grupo foi feita uma técnica de “palma aberta” (10 doentes). No segundo grupo, a incisão foi a mesma, mas foi feita a cobertura com enxerto de pele hipotenar (20 doentes). Depois de um *follow-up* de 3,5 e 2,7 anos, respectivamente, encontrou uma



- diferença estatisticamente significativa entre as taxas de recidiva dos dois grupos: 50% nos que não receberam enxerto de pele e 0% no outro grupo.
- Citron e Nunez (2005) randomizaram dois grupos que seriam submetidos a fasciectomia limitada. O primeiro grupo seria operado através de incisões longitudinais encerradas com plastias em Z (33 doentes) e o segundo grupo com incisões tipo Brunner (46 doentes). Encontraram taxas de recorrência de 33% no primeiro grupo e de 18% no segundo, sem diferenças estatisticamente significativas.
  - Van Rijssen et al (2006) compararam prospectivamente dois grupos pseudo-randomizados, um submetido a fasciotomia percutânea por agulha (88 raios) e outro a fasciectomia limitada (78 raios). Pretendiam avaliar apenas a recuperação funcional precoce. Às 6 semanas, a melhoria na extensão foi estatisticamente melhor no grupo da fasciectomia limitada (79% vs 63%) e a satisfação dos doentes foi maior. A fasciectomia limitada também foi superior em estadios mais avançados da doença.
  - Ullah et al (2009) randomizaram prospectivamente dois grupos, que iriam ser submetidos a fasciectomia limitada com encerramento directo com plastias em Z (46 dedos) versus cobertura com enxerto de pele (44 dedos). Aos 3 anos, encontraram taxas de recidiva de 10,9% versus 13,6%, sem significância estatística.

### **As perspectivas futuras**

Desde há vários anos que se tem perseguido o objectivo de tratar não cirurgicamente a doença de Dupuytren. Como já referido, os vários tratamentos médicos têm sido ineficazes.

Em 1953, MacLennan descobriu a collagenase do *Clostridium histolyticum* e, desde então, o seu uso foi descrito na literatura com diversos fins. Nos anos 60, Bassot descreveu uma técnica em que usava compostos enzimáticos injectáveis nas cordas patológicas, que permitiam a sua degradação e subsequente ruptura. Alguns anos mais tarde, Hueston

denominou esta técnica de fasciotomia enzimática e usou uma mistura de tripsina, hialuronidase e lidocaína. Usando uma técnica semelhante, McCarthy publicou resultados a longo prazo que mostravam taxas de recorrência semelhantes entre a fasciotomia enzimática e a fasciectomia cirúrgica, com uma maior taxa de complicações da primeira.

Mas tem sido nos últimos 20 anos que a fasciotomia enzimática percutânea, recorrendo à colagenase do *Clostridium histolyticum*, tem sido mais persistentemente estudada, principalmente devido aos trabalhos de Hurst, Badalamente *et al.*

Esta colagenase é constituída por diversos subtipos que actuam sinergicamente e que têm fortes capacidades colagenolíticas. É injectada na corda patológica, degradando o colagénio e enfraquecendo-a. No dia seguinte, a articulação contracturada é mobilizada passivamente, sem anestesia, ocorrendo a ruptura da corda.

A colagenase foi recentemente aprovada pela *Food an Drug Administration* (FDA) para uso humano, após ter sido alvo de ensaios clínicos duplamente cegos, randomizados e controlados. Existem vários estudos publicados com nível de evidência I, nos últimos anos:

- Badalamente *et al* (2002) conduziram um estudo de fase 2 da FDA. Na primeira fase, 14 de 18 doentes que receberam a injeção de colagenase corrigiram a sua deformidade para menos de 5° em menos de 1 mês. Os restantes 4 doentes obtiveram a mesma correcção com uma injeção adicional. O tratamento com colagenase dos 16 doentes que não responderam ao placebo, resultou na mesma correcção, em 10 deles, ao fim de uma injeção. Na parte do estudo que avaliava a dose ideal para tratamento, a injeção de 10000 unidades foi a mais eficaz na obtenção de uma resposta clínica, versus 5000 e 2500 unidades. Naqueles em que uma injeção não foi suficiente, foi administrada uma segunda dose, com uma eficácia de 90% para as articulações metacarpo-falângicas e de 70% para as interfalângicas. As recidivas aos 4 anos foram inferiores a 5%.

- Num estudo de fase 3 duplamente cego, randomizado e controlado, também da FDA, e dos mesmos autores, 54 (87%) articulações (90% metacarpo-falângicas e 84% interfalângicas) atingiram sucesso clínico. (Badalamente *et al*, 2007)
- Num outro estudo de fase 3 da FDA (quadro 2), o estudo CORD (*Collagenase Option for the Reduction of Dupuytren*) I, maior, prospectivo, randomizado, duplamente cego, controlado e multicêntrico, Hurst *et al* (2009) avaliaram 308 doentes (204 receberam a colagenase, 104 receberam placebo). 76,7% das articulações metacarpo-falângicas e 40% das interfalângicas atingiram o *endpoint* primário de redução para 5° ou menos de contractura. Mais de metade dos doentes que não atingiram esse *endpoint* não receberam o número máximo de injeções (três). Nas metacarpo-falângicas com contractura menor que 50°, houve uma taxa de sucesso de 88,9%, comparada com 57,7% naquelas com contractura superior a 50°. Os doentes que receberam a colagenase tiveram significativamente mais efeitos secundários: edema periférico em 72,5% dos casos; contusão em 51%; hemorragia local em 37%; dor local em 32%; dor no membro superior em 31%. Três doentes tiveram reacções adversas mais sérias: 1 doente desenvolveu síndrome complexo de dor regional e 2 doentes tiveram rupturas tendinosas. O *follow-up* foi de apenas 30 dias, não havendo informação em relação à recidiva.
- Gilpin *et al* (2010) publicaram recentemente os resultados do estudo CORD II (Quadro 2), igualmente um estudo prospectivo, randomizado e controlado. O *endpoint* primário era, igualmente, a redução da contractura para 0 a 5° do normal até 30 dias após a última injeção. 45 cordas receberam a colagenase e 21 receberam placebo. 44,4% dos que receberam a colagenase atingiram o *endpoint* primário, versus 4,8% dos que receberam placebo, resultados com significância estatística. A diminuição média da contractura, em percentagem, foi de 70,5% no grupo da colagenase versus 13,6 no grupo do placebo. Após a fase duplamente cega, a eficácia manteve-se, com 50,7% de todas as articulações a

atingirem o *endpoint* primário. Um doente sofreu ruptura de uma polia e outro foi submetido a fasciectomia cirúrgica devido à proliferação da doença; não ocorreram rupturas tendinosas ou recorrência, mas o *follow-up* foi de apenas 30 dias.

Quadro 2: Resultados dos estudos de fase 3

	CORD I*		CORD II**	
	<i>Colagenase</i>	<i>Placebo</i>	<i>Colagenase</i>	<i>Placebo</i>
Articulações avaliáveis, <i>N</i>	204	104	45	21
Articulações que atingiram 0 a 5° do normal, % ( <i>n/N</i> )	64 (130/204)	6,8 (7/104)	44,4 (20/45)	4,8 (1/21)
Melhoria, % (contractura de base/depois da última injeção)	79,3 (50,2°/12,2°)	8,6 (19,1°/45,7°)	70,5 (53,2°/16,7°)	13,6 (50°/44,3°)
Articulações que atingiram mais de 50% de redução da contractura, % ( <i>n/N</i> )	84,7 (172/204)	11,7 (12/104)	77,8 (35/45)	14,3 (3/21)

Adaptado de Hurst L., 2010

\* Hurst, LC *et al*, N Engl J Med 361:968-79, 2009

\*\* Gilpin,D *et al*, J Hand Surg [Am] 35:2027-38, 2010

Os resultados dos diversos estudos parecem suportar a colagenase como um tratamento viável para a doença de Dupuytren. As indicações serão as mesmas que para o tratamento cirúrgico: contractura da metacarpo-falângica superior a 30° e/ou da interfalângica superior a 20° - contracturas que geram um défice funcional (Hurst, 2010).

## Conclusões

À luz do conhecimento actual, o tratamento cirúrgico continua a ser o *gold-standard*. Os benefícios da cirurgia incluem a visualização das estruturas normais e anormais, de forma a remover todos os tecidos patológicos e evitar lesões tendinosas e neuro-vasculares. Além disso, outras estruturas que estejam a provocar a contractura – ligamentos ou tendões – podem ser endereçados no mesmo tempo. De todos os tratamentos para esta doença, a cirurgia continua a ser o que mais previsivelmente corrige a deformidade, e com maior durabilidade. Apesar de terem sido publicados diversos trabalhos acerca do tratamento cirúrgico, a comparação entre técnicas é quase impossível devido à falta de normalização nos estudos, nomeadamente em relação à definição de recidiva, à descrição dos resultados, aos tempos de *follow-up*, etc.

Ainda não houve estudos que mostrassem a superioridade de fasciectomias radicais/dermatofasciectomias face às fasciectomias limitadas.

O tratamento com a colagenase do *Clostridium histolyticum* parece ser promissor, mas falta ainda mais experiência clínica que permita conhecer os resultados a longo prazo, bem como as complicações. É no entanto, um procedimento simples, que poderá ser realizado em consulta e que parece ser seguro. Faltam ainda estudos comparativos com as fasciectomias tradicionais. Acredita-se, no entanto, que esta técnica poderá ultrapassar a fasciotomia percutânea.

## Referências

- [1] An, H., Southworth, S., WT, J., & Russ, B. (1988). Cigarette smoking and Dupuytren's contracture of the hand. *J Hand Surg [Am]*, 13, 872-74.
- [2] Arkkila, P., Kantola, I., & Viikari, J. (1997). Dupuytren's disease: association with chronic diabetic complications. *J Rheumatol*, 24, 153-9.
- [3] Badalamente, M., & Hurst, L. (2007). Efficacy and safety of injectable mixed collagenase subtypes in the treatment of Dupuytren's contracture. *J Hand Surg [Am]*, 32, 767-774.
- [4] Badalamente, M., & Hurst, L. (1996). Enzyme injection as a nonoperative treatment for Dupuytren's disease. *Drug Delevry*, 3, 35-40.
- [5] Badalamente, M., & Hurst, L. (2000). Enzyme injection as a nonsurgical treatment for Dupuytren's disease. *J Hand Surg*, 25, 629-36.
- [6] Badalamente, M., Hurst, L., & VR, H. (2002). Collagen as a clinical target: nonoperative treatment of Dupuytren's disease. *J Hand Surg [Am]*, 27, 788-798.
- [7] Badois, F., Lermusiaux, J., Masse, C., & al, e. (1993). Nonsurgical treatment of Dupuytren disease using needle fasciotomy. *Rev Rhum (Engl)*, 60, 808-13.
- [8] Bassot, M. (1965). Traitment de la maladie de Dupuytren par exeresse pharmacodynamique isolee ou completee par un temps plastique uniquement cutane. *Lille Chirurg*, 20, 38-44.
- [9] Brandt, K. (2010). An Evidence-Based Approach to Dupuytren's Contracture. *Plast Reconstr Surg*, 126, 2210-15.
- [10] Burge, P., Hoy, G., Regan, P., & Milne, R. (1997). Smoking, alcohol and the risk of Dupuytren's contracture. *J Bone Joint Surg Br*, 79, 206-10.
- [11] Chammas, M., Bousquet, P., Renard, E., Poirier, J., Jaffiol, C., & Allieu, Y. (1995). Dupuytren's disease, carpal tunnel syndrome, trigger finger and diabetes mellitus. *J Hand Surg [Am]*, 20, 109-14.
- [12] Chansky, H., Trumble, T., Conrad, E., Wolff, J., Murray, L., & Raskind, W. (1999). Evidence for a polyclonal etiology of palmar fibromatosis. *J Hand Surg [Am]*, 24, 339-44.
- [13] Citron, N., & Hearnden, A. (2003). Skin tension in the aetiology of Dupuytren's disease. *J Hand Surg [Br]*, 28, 528-30.
- [14] Citron, N., & Nunez, V. (2005). Recurrence after surgery for Dupuytren's disease: a randomized trial of two skin incisions. *J Hand Surg [Br]*, 30, 563-6.
- [15] Desai, S., & Hentz, V. (2010). Collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. *Expert Opin Biol Ther*, 10, 1395-404.
- [16] Dupuytren, G. (1831). De la retraction des doigts par suite d'une affection de l'aponevrose palmaire - description de la maladie - operation Chirurgicale qui convient dens de cas. *J Univ Hebd Med Chir Prat Inst Med*, 5, 349-65.
- [17] Early, P. (1962). Population Studies in Dupuytren's Contracture. *J Bone Joint Surg Br*, 44, 602-13.
- [18] Elliot, D. (1999). Pre-1900 literature on Dupuytren's disease. *Hand Clin*, 15, 175-81.
- [19] Elliot, D. (1999). The early history of Dupuytren's disease. *Hand Clin*, 15, 1-19.
- [20] Elliot, D., & Ragoowansi, R. (2005). Dupuytren's Disease Secondary to Acute Injury, Infection or Operation Distal to the Elbow in the Ipsilateral Upper Limb - A Historical Review. *J Hand Surg [Br]*, 30B, 148-56.
- [21] Foucher, G., Medina, J., & Navarro, R. (2003). Percutaneous needle aponeurotomy: complications and results. *J Hand Surg [Br]*, 28, 427-31.

- [22] Gilpin, D., Coleman, S., Hall, S., Houston, A., Karrasch, J., & Jones, N. (2010). Injectable Collagenase Clostridium Histolyticum: A New Nonsurgical Treatment for Dupuytren's Contracture. *J Hand Surg [Am]* , 35, 2027-2038.
- [23] Hall, P., Fitzgerald, A., GD, S., & al, e. (1997). Skin replacement in Dupuytren's disease. *J Hand Surg [Br]* , 22, 193-97.
- [24] Hindocha, S., Stanley, J., & Watson, S. (2006). Dupuytren's diathesis revisited: evaluation of prognostic indicators for risk of disease recurrence. *J Hand Surg [Am]* , 31, 1626-34.
- [25] Hueston, J. (1984). Dermofasciectomy for Dupuytren's disease. *Bull Hosp Jt Dis* , 44, 224-32.
- [26] Hueston, J. (1963). *Dupuytren's Contracture*. Edinburgh: E&S Livingstone.
- [27] Hueston, J. (1963). Dupuytren's diathesis. In J. Hueston, *Dupuytren's contracture* (pp. 51-63). Edinburgh: Livingstone.
- [28] Hueston, J. (1971). Enzymatic fasciotomy. *Hand Clin* , 3, 38-40.
- [29] Hueston, J., & Seyfer, A. (1991). Some medicolegal aspects of Dupuytren's contracture. *Hand Clin* , 7, 617-34.
- [30] Hurst, L. (2010). Dupuytren's Contracture. In S. Wolfe, R. Hotchkiss, W. Pederson, S. Kozin, & e. al, *Green's Operative Hand Surgery* (pp. 141-58). Philadelphia: Churchill-Livingstone.
- [31] Hurst, L., & Badalamente, M. (1999). Nonoperative treatment of Dupuytren's disease. *Hand Clin* , 15, 97-107.
- [32] Hurst, L., Badalamente, M., Hentz, V., & al, e. (2009). CORD I Study Group: Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med* , 361, 968-79.
- [33] Hurst, L., Badalamente, M., Hentz, V., Hotchkiss, R., & al, e. (2009). Injectable Collagenase Clostridium Hystolyticum for Dupuytren's Contracture. *New Engl J Med* , 361, 968-979.
- [34] Ling, R. (1963). The genetic factor in Dupuytren's Disease. *J Bone Joint Surg [Br]* , 45, 709-18.
- [35] MacLennan, J., Mandl, I., & Howes, E. (1953). Bacterial disgestion of collagen. *J Clin Invest* , 32, 1317-22.
- [36] McCash, C. (1964). The open palm technique in Dupuytren's contracture. *Br J Plast Surg* , 17, 271-80.
- [37] McFarlane, R. (2002). On the origin and spread of Dupuytren's disease. *J Hand Surg [Am]* , 27, 385-90.
- [38] McFarlane, R. (1990). Various views and techniques: extensive fasciectomy. In R. McFarlane, D. McGrouther, & M. Flint, *Dupuytren's disease: Biology and Treatment* (pp. 360-64). Edinburgh: Churchill-Livingstone.
- [39] McGrouther, D. (2005). Dupuytren's contracture. In D. Green, R. Hotchkiss, W. Pederson, & e. al, *Green's Operative Hand Surgery* (pp. 159-85). Edinburgh: Churchill-Livingstone.
- [40] McIndoe, A., & Beare, R. (1958). The surgical managemente of Dupuytren's contracture. *Am J Surg* , 95, 197-203.
- [41] Mikkelsen, O. (1990). Epidemiology in a Norwegian population. In M. D. MacFarlane RM, *Dupuytren's disease: biology and treatment* (pp. 199-200). New York: Churchill Livingstone.
- [42] Moberg, E. (1973). Three useful ways to avoid amputation in advanced Dupuytren's contracture. *Orthop Clin North Am* , 4, 1001-5.

- [43] Noble, J., Arafa, M., Royle, S., McGeorge, G., & Crank, S. (1992). The association between alcohol, hepatic pathology and Dupuytren's disease. *J Hand Surg [Br]* , 17, 71-4.
- [44] Noble, J., Heathcote, J., & Cohen, H. (1984). Diabetes mellitus in the aetiology of Dupuytren's disease. *J Bone Joint Surg [Br]* , 66, 322.
- [45] Rayan, G. (2007). Dupuytren Disease: Anatomy, Pathology, Presentation and Treatment. *J Bone Joint Surg [Am]* , 89, 190-9.
- [46] Ross, D. (1999). Epidemiology of Dupuytren's Disease. *Hand Clin* , 15, 53-62.
- [47] Rowley, D., Couch, M., Chesney, R., & al, e. (1984). Assessment of percutaneous fasciotomy in the management of Dupuytren's contracture. *J Hand Surg [Br]* , 9, 163-4.
- [48] Shaw, R., Chong, A., Zhang, A., & al, e. (2007). Dupuytren's disease: history, diagnosis and treatment. *Plast Reconstr Surg* , 120, 44-54.
- [49] Skoff, H. (2004). The surgical treatment of Dupuytren's contracture. *Plast Reconstr Surg* , 113, 540-44.
- [50] Ullah, A., Dias, J., & Bhowal, B. (2009). Does a "firebreak" full-thickness skin graft prevent recurrence after surgery for Dupuytren's contracture? A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg [Br]* , 91, 374-78.
- [51] Van Rijssen, A., Gerbrandy, F., Linden, H., & al, e. (2006). A comparison of the direct outcomes of percutaneous needle fasciotomy and limited fasciectomy for Dupuytren's disease: a 6 week follow-up study. *J Hand Surg [Am]* , 31, 717-25.